

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00, 9/12		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27959 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07062 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1997 (16.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 53 969.2 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bern- hard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, europäisches Patent (AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: NEW AQUEOUS MEDICAMENT PREPARATIONS FOR THE PRODUCTION OF PROPELLENT GAS-FREE AEROSOLS (54) Bezeichnung: NEUE WÄSSERIGE ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE (57) Abstract The invention relates to medicament preparations in the form of aqueous solutions for the production of propellant gas-free aerosols. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Herstellung treibgasfreier Aerosole.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue wässrige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation.

Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, gewesen. Überlicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässrige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 3 und 10 Mikrometer entstehen. Eine weiterentwickelte Ausführungsform der oben genannten Vernebler ist in der PCT/EP96/04351 beschrieben. Der in Figur 6 dargestellte Vernebler trägt das Warenzeichen Respi[®]mat.

Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser und/oder Ethanol gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten.

Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester,

Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 30 % - vorzugsweise zwischen 0.05 und 3 %, insbesondere 0.01 bis 2 % (Gewicht/Volumen). Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Arzneistoffe in der neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Von besonderem Interesse sind Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Antihistaminika und um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

In Reihenuntersuchungen wurde nun gefunden, daß die eingangs beschriebenen Vernebler bei der Verwendung von wässrigen Arzneimittellösungen (überlicherweise wird bidestilliertes oder entmineralisiertes (Ionenaustauscher) Wasser als Lösungsmittel eingesetzt. Sprühanomalien aufweisen können. Diese Sprühanomalien stellen sich als eine Veränderung des Sprühbildes des Aerosols dar, mit der Konsequenz, daß im Extremfall aufgrund der veränderten mittleren Tröpfchengrößenverteilung (Veränderung des lungengängigen Anteils des Aerosols) eine exakte Dosierung der zu applizierenden Einzeldosis für den Patienten nicht mehr gewährleistet ist. Diese Sprühanomalien stellen sich besonders dann ein, wenn der Vernebler intervallartig, beispielsweise mit Ruhepausen von ca. 3 und mehr Tagen zwischen den Einzelbetätigungen betrieben wird. Möglicherweise sind diese Sprühanomalien, die im Extremfall bis zu einem Ausfall des Gerätes führen können, auf mikroskopische Ablagerungen im Bereich des Düsenausgangs zurückzuführen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Sprühanomalien nicht mehr auftreten, wenn die zu versprühenden wässrigen Arzneimittelzubereitungen eine definierte wirksame Menge eines Komplexbildners, insbesondere von EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) bzw. deren Salze. Die erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitungen enthalten als Lösungsmittel Wasser,

gegebenenfalls kann zur Erhöhung der Löslichkeit bis zu 70 % (v/v, bevorzugt zwischen 30 und 60 % (v/v) Ethanol zugesetzt werden.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Die Menge an Komplexbildner wird so gewählt, daß eine wirksame Menge an Komplexbildner zugesetzt wird, so daß keine Sprühanomalien mehr auftreten.

Für den Komplexbildner Na-EDTA liegt die wirksame Menge zwischen 10 und 1000 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 10 und 100 mg/ 100ml Lösung. Der bevorzugte Bereich der Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 25 und 75 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 25 und 50 mg/100 ml Lösung.

Die nachfolgend genannten Verbindungen können prinzipiell als Wirkstoff oder Wirkstoffkombination in der erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitung verwendet werden. In Einzelfällen kann es zur Verbesserung der Löslichkeit erforderlich sein, entweder einen höheren Gehalt an Ethanol oder aber einen Lösungsvermittler einzusetzen.

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

- 4 -

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-
on,
1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N- β -fluorethyl-nortropinester-methobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfindungsgemäßen
Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

Seratrodast

Pranlukast

Butixocort

Deflazacort

Fluticasone

Mometasone furoate

Beclomethasone, Douglas

Ciclotmetasone

Fluocortin butyl

Deflazacort

Ciclotmetasone

Mycophenolate mofetil

Zileuton

Budesonide

Promedrol

Tipredane

Icomethasone enbutate

Cloprednol

Halometasone

Alclometasone

Alisactide

- 5 -

Prednicarbate	Hydrocortison-butytratpropionat
Tixocortol-pivalate	Alclometasone-dipropionate
Lotrisone	Canesten-HC
Deprodone	Fluticasone-propionate
Methylprednisolone-Aceponate	Halopredone-acetate
Mometasone	Mometasone-furoate
Hydrocortisone-aceponate	Mometasone
Ulobetasol-propionate	Aminoglutethimide
Triamcinolone	Hydrocortisone
Meprednisone	Fluorometholone
Dexamethasone	Betamethasone
Medrysone	Fluclorolone acetonide
Fluocinolone acetonide	Paramethasone-acetate
Deprodone Propionate	Aristocort-diacetat
Fluocinonide	Mazipredone
Difluprednate	Betamethasone valerate
Dexamethasonisonicotinat	Beclomethasone-Dipropionate
Fluocortoloncapronat	Formocortal
Triamcinolon-Hexacetonide	Cloprednol
Formebolone	Clobetason
Endrisone	Flunisolide
Halcinonide	Fluazacort
Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat
Diflorasone	Fluocortin
Amcinonide	Betamethasone Dipropionate
Cortivazol	Betamethasonadamantoat
Fluodexan	Trilostane
Budesonide	Clobetasone
Demetex	Trimacinolon Benetonid
9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylic acid-methylester-17-propionate.	

Weitere besonders geeignete Wirkstoffe zur Herstellung von wässrigen Arzneimittelzubereitung für die inhalative Anwendung sind:

β -Sympatico-mimetica;

z. B. Fenoterol, Salbutamol, Formoterol, Terbutalin;

Anticholinergica; z. B. Ipratropium, Oxitropium, Thiotropium; Steroide; z. B. Beclomethason dipropionat, Budesonid, Flunisolid; Peptide; z. B. Insulin; Schmerzmittel; z. B. Fentanyl.

Es versteht sich von selbst, daß falls erforderlich solche pharmakologische verträgliche Salzformen eingesetzt werden, die sich in dem erfindungsgemäßen Lösemittel lösen.

Im Nachfolgenden wird der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung durch Beispiele näher erläutert.

Als Arzneistofflösung wurde Ipratropiumbromidlösung ($c = 333 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) mit den pH-Wert 3.4 und dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid ($c = 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) verwendet. Die getesteten Lösungen enthielten entweder kein EDTA bzw. EDTA in der Konzentration $c = 0.1 \text{ mg}$, 1 mg , 50 mg und $75 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ als Dinatriumsalz.

Für den Test wurden jeweils unbenutzte Respiratgeräte (technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzubereitung ca. $15 \mu\text{l}$, Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe $5 \times 8 \mu\text{m}$) eingesetzt. Der Abhubmodus wurde für den Test so gelegt, daß die Geräte 5mal betätigt, dann 3 Tage ruhten, anschließend wieder 5mal betätigt wurden und in diesen Intervallrhythmus weiter betrieben wurden. In jeder Meßreihe kamen 15 Geräte zur Untersuchung, die Ergebnisse bzgl. Sprühanomalien sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Versuchs Nr.	Konzentration von EDTA in $\text{mg}/100 \text{ ml}$	Anzahl der Geräte mit Sprühanomalien	getesteter Zeitraum in Tagen
1	0 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	2	20
2	0 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	5	9
3	0.1 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	5	6
4	1 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	6	6
5	50 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
6	50 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
7	75 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
8	75 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200

- Formulierungsbeispiele (für Fenoterol und Ipratropium bromid)

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Fenoterol	833,3 mg
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg
EDTA*	50,0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.2

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Ipratropium bromid	333,3 mg
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg
EDTA*	50,0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

In Analogie zu den obigen Beispielen wurden folgende Lösungen hergestellt.

Wirkstoff	Konzentration mg/100 ml	Benzalkonium- chlorid	EDTA*	Lösungsmittel
Berotec	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Atrovent	83-1333	10 mg	50 mg	Wasser
Berodual				
(Atrovent)	42-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Berotec)	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Salbutamol	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Combivent				
(Atrovent)	167-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Salbutamol)	833-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Ba 679 Br	4-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Tiotropium- bromid)				
BEA 2108 Br	17-833	10 mg	50 mg	Wasser
Oxivent	416-1667	10 mg	50 mg	Wasser

*In Form des Dinatriumsalzes

Für die Wirkstoffe sind abhängig von der Dosis pro Hub und ihrer Löslichkeit ein Konzentrationsbereich von 10 mg bis 20 000 mg/100 ml denkbar. Die angegebenen Dosierungen berechnen sich auf der Grundlage einer therapeutisch wirksamen Einzeldosierung von ca. 12 Mikroliter pro Hub. Bei einem geänderten Volumen der Einzeldosierung können sich die Wirkstoffkonzentrationen der Arzneimittelzubereitung ändern.

Für den Komplexbildner (beispielhaft DiNa-EDTA) liegt der Konzentrationsbereich zwischen 10 bis 1000 mg/100 ml (abhängig ebenfalls vom pH-Wert der Lösung). Der bevorzugte Bereich liegt zwischen 25 mg bis 100 mg/100 ml.

Die Menge von Benzalkoniumchlorid sollte im Bereich von 8 bis 12 mg / 100 ml liegen.

Die Lösungen wurden mit 0.1 bzw. 1N HCl auf einen pH von 3.2 bzw. 3.4 eingestellt. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf 100 ml fertige Wirkstofflösung.

Patentansprüche

- 1) Wässrige Arzneimittelzubereitung in Form einer Lösung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 2) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist, insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 3) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 4) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe

Fenotrol, Ipratropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 5) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 6) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.
- 7) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 10 und 100 mg/100 ml Lösung beträgt.
- 8) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Konservierungsmittel ist.

- 10) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid ist.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- 12) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.
- 13) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Geschmacksstoffe enthält.
- 14) Verwendung von wässrigen Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 16) Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe

Fenotrol, Ipratropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 17) Verwendung nach Anspruch 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 18) Verwendung nach Anspruch 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.

- 11 -

- 19) Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 20) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- 21) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/12, 31/135, 31/395, 31/185, 31/435	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27959 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07062 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1997 (16.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 53 969.2 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bernhard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, europäisches Patent (AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 13. August 1998 (13.08.98)	
(54) Title: NEW AQUEOUS MEDICAMENT PREPARATIONS FOR THE PRODUCTION OF PROPELLENT GAS-FREE AEROSOLS (54) Bezeichnung: NEUE WÄSSERIGE ARZNEIMITTELBZUBEREITUNGEN ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE (57) Abstract The invention relates to medicament preparations in the form of aqueous solutions for the production of propellant gas-free aerosols. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Herstellung treibgasfreier Aerosole.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/07062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 9/12, A61K 31/135, A61K 31/395, A61K 31/185, A61K 31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EMBASE, WPI, CA, USPATFULL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 19625027 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 2 January 1997 (02.01.97), Page 3, Line 23-30 --	1-21
P,X	DE 19620509 A1 (HOECHST AG), 27 November 1997 (27.11.97), Page, Line 7-16 --	1-21
X	WO 9413262 A1 (JAGER, PAUL, D.), 23 June 1994 (23.06.94), Page 7, Line 15 - Page 10, Line 32, Claims -- -----	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 1998 (11.05.1998)

Date of mailing of the international search report

3 July 1998 (03.07.1998)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

SA 181792

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

29/04/98

International application No.

PCT/EP 97/07062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19625027 A1	02/01/97	AU 6414496 A EP 0835098 A NO 976084 A WO 9701329 A	30/01/97 15/04/98 23/12/97 16/01/97
DE 19620509 A1	27/11/97	AU 2351197 A CA 2205780 A CZ 9701546 A EP 0808627 A EP 0808628 A HU 9700913 D IL 120862 D JP 10045624 A NO 972311 A PL 320134 A SK 63097 A	27/11/97 22/11/97 17/12/97 26/11/97 26/11/97 00/00/00 00/00/00 17/02/98 24/11/97 24/11/97 10/12/97
WO 9413262 A1	23/06/94	AU 680227 B AU 5740594 A AU 6048694 A BG 99760 A CZ 9501490 A EP 0673240 A FI 952842 A GB 2288978 A,B GB 9511669 D HU 72985 A HU 9501663 D JP 8509459 T LV 10911 B NO 952269 A NZ 259192 A PL 309333 A SK 76095 A US 5676930 A WO 9413263 A CN 1095265 A ZA 9309195 A	24/07/97 04/07/94 04/07/94 29/02/96 13/12/95 27/09/95 09/06/95 08/11/95 00/00/00 28/06/96 00/00/00 08/10/96 20/04/96 08/06/95 26/05/97 02/10/95 08/01/97 14/10/97 23/06/94 23/11/94 08/06/95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/07062

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC6: A61K 9/12, A61K 31/135, A61K 31/395, A61K 31/185, A61K 31/435
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC6: A61K

Recherte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EMBASE, WPI, CA, USPATFULL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 19625027 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 2 Januar 1997 (02.01.97), Seite 3, Zeile 23-30 --	1-21
P,X	DE 19620509 A1 (HOECHST AG), 27 November 1997 (27.11.97), Seite, Zeile 7-16 --	1-21
X	WO 9413262 A1 (JAGER, PAUL, D.), 23 Juni 1994 (23.06.94), Seite 7, Zeile 15 - Seite 10, Zeile 32, Ansprüchen -- -----	1-21

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.☒ Siehe Anhang Patentfamilie.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11 Mai 1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03. 07. 1998

Bevollmächtigter Bediensteter

ANNELI JÖNSSON

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

SA 181792

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören
29/04/98

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/07062

Im Recherchenbericht angefurtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19625027 A1	02/01/97	AU 6414496 A EP 0835098 A NO 976084 A WO 9701329 A	30/01/97 15/04/98 23/12/97 16/01/97
DE 19620509 A1	27/11/97	AU 2351197 A CA 2205780 A CZ 9701546 A EP 0808627 A EP 0808628 A HU 9700913 D IL 120862 D JP 10045624 A NO 972311 A PL 320134 A SK 63097 A	27/11/97 22/11/97 17/12/97 26/11/97 26/11/97 00/00/00 00/00/00 17/02/98 24/11/97 24/11/97 10/12/97
WO 9413262 A1	23/06/94	AU 680227 B AU 5740594 A AU 6048694 A BG 99760 A CZ 9501490 A EP 0673240 A FI 952842 A GB 2288978 A,B GB 9511669 D HU 72985 A HU 9501663 D JP 8509459 T LV 10911 B NO 952269 A NZ 259192 A PL 309333 A SK 76095 A US 5676930 A WO 9413263 A CN 1095265 A ZA 9309195 A	24/07/97 04/07/94 04/07/94 29/02/96 13/12/95 27/09/95 09/06/95 08/11/95 00/00/00 28/06/96 00/00/00 08/10/96 20/04/96 08/06/95 26/05/97 02/10/95 08/01/97 14/10/97 23/06/94 23/11/94 08/06/95